Münster 1935 No 199 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westf.
Direktor: Prof. med. et phil. H. Freund.

Ueber phyſikaliſch-chemiſche Wirkungen der Verbindungen Coffein—$Ca(SCN)_2$ und Coffein—$Sr(SCN)_2$.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Johannes Wessling
aus Graes, Krs. Ahaus

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1934

Dekan: Prof. Dr. Klinge
Referent: Prof. Dr. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät
der Universität, Münster i. W.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0234

A) Einleitung.

Die therapeutische Verwendung von sog. komplexen Verbindungen des Coffeins und anderer Purine mit Alkali- und Erdalkalisalzen geht von der Tatsache aus, daß solche Komplexe andere physikalische, chemische und somit auch andere pharmakologische Eigenschaften besitzen als die Einzelkomponenten. Durch Einführung solcher komplexen Salze ist es möglich geworden, Coffein parenteral zur Anwendung zu bringen. Die Löslichkeit des Coffeins wird durch die Komplexverbindung erhöht, die lokale Giftwirkung kann herabgesetzt sein. Durch geeignete Auswahl der Neutralsalze kann unter Umständen auch die spezifische Elektrolytwirkung dieser Salze zur Geltung gebracht werden. Ein weiterer Vorteil der komplexen Salze soll darin bestehen, daß bei ihrer Resorption das Coffein eine andere Verteilung im Gesamtorganismus erfährt, als es bei der peroralen Einverleibung von Coffein allein möglich ist. Voraussetzung dafür ist, daß die parenteral verabreichte komplexe Coffeinverbindung ganz oder zum großen Teil ungespalten resorbiert und zu den Wirkungsorten transportiert wird.

Aus den erwähnten Gründen sind eine Reihe von Komplexverbindungen des Coffeins hergestellt worden. Die bekanntesten sind die Doppelsalze mit Natriumsalicylat und Natriumbenzoat. Von beiden ist bekannt, daß sie sich am biologischen Objekt anders verhalten als das Coffein allein.

Trotz eingehender Untersuchungen von Schüller[1]), Zipf[2]) und Labes[3]) ist die Frage, ob die Entgiftung des Coffeins durch

---

[1]) J. Schüller, Arch. für exp. Pathol. u. Pharm. 1925, Bd. 105, S. 224 und 229.

[2]) K. Zipf, Arch. für exp. Pathol. u. Pharm. 1930, Bd. 149, S. 94. — Zeitschrift für physiol. Chemie 1930, Bd. 187, S. 214.

[3]) R. Labes, Arch. für exp. Pathol. u. Pharm. 1930, Bd. 158, S. 42.

Natriumsalicylat oder Natriumbenzoat auf der Bildung einer Komplexverbindung beruht, noch nicht geklärt. Zipf [2]) hat auf die Schwierigkeiten der Materie besonders hingewiesen und hat der Komplexbildung für die Entgiftung des Coffeins nur eine untergeordnete Rolle zugeteilt. Für die Wirkung am biologischen Objekt ist nur von Bedeutung, ob diese Komplexe in den pharmakologisch in Frage kommenden Konzentrationen noch ungespalten zur Wirkung kommen. Das scheint nach den Untersuchungen von Zipf [2]) nicht der Fall zu sein. Auch Labes [3]) vertritt für die starken Verdünnungen der wäßrigen Komplexsalzlösungen denselben Standpunkt. Für höhere Konzentrationen hält er aber an der Möglichkeit der Komplexbildung auch in Lösung fest, wobei über den eigentlichen Vorgang zurzeit nur hypothetische Annahmen möglich sind. Als besonderen Beweis dafür gibt Labes [3]) die auf Grund von Ausschüttelungsversuchen berechnete Komplexkonstante an. Es muß dazu betont werden, daß die Berechnung einer solchen Konstante zunächst nur eine formale, rechnerische Angelegenheit ist, solange nicht bewiesen ist, daß die beim Vermischen von Natriumsalicylat bezw. Natriumbenzoat mit Coffein auftretenden Veränderungen (der Löslichkeit, des Gefrierpunktes und der Ausschüttelbarkeit mit Chloroform) wirklich auf der Bildung einer auch in wässriger Lösung beständigen Komplexverbindung beruhen. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß beispielsweise die Adsorption von gewissen Farbstoffen an die Wolle zwar formal der Adsorptionsisotherme folgt, daß aber K. Meyer überzeugend nachgewiesen hat, daß es sich hierbei um die Interferenz mehrerer chemischer Reaktionen handelt. In jedem Falle ist aber festzustellen, daß die physikalischen Eigenschaften sogenannter Komplexverbindungen sich von denen ihrer Komponenten unterscheiden. Es war deshalb zu erwarten, daß auch die Beeinflussung gewisser kolloid-chemischer Vorgänge anders verläuft.

Durch Herrn Professor Kaufmann [4]) erhielten wir zwei Coffein-Verbindungen mit Calciumrhodanid und Strontiumrho-

[4]) Direktor des pharmazeutisch-chemischen Laboratoriums der Universität Münster (Westf.).

danid. In festem Zustande stellen diese Verbindungen schön kristallisierte Körper dar, die in Wasser gut löslich sind. Die Verbindungen zeigen weiter dieselben physikalischen Eigenschaften wie die Coffein-Natriumsalicylat-Verbindungen. Die Löslichkeit des Coffeins ist erhöht, die Ausschüttelbarkeit des Coffeins in wäßriger Lösung mit Chloroform ist herabgesetzt und die Gefrierpunktserniedrigung einer wäßrigen Lösung der komplexen Verbindungen ist kleiner als die Summe der Gefrierpunktserniedrigungen beider Einzelkomponente. Es lag deshalb die Frage nahe, ob diesen veränderten physikalischen Eigenschaften auch eine Aenderung gewisser kolloid-chemischer Reaktionen entsprach.

Wir untersuchten deshalb die Wirkungen wäßriger Lösungen der beiden komplexen Verbindungen und ihrer Komponenten:

I. auf die Erstarrungszeit von Gelatinelösungen,
II. auf das Quellungsvermögen von Gelatine,
III. auf die Bestimmung des Fällungsoptimums von Kaseinlösungen bei variiertem ph.
IV. auf die Hitzegerinnung des Serums.

B. Methodik.

1. Lösungen:

Die Doppelsalze $Ca(SCN)_2$ — Coffein und $Sr(SCN)_2$ — Coffein wurden in Aq. dest. gelöst und frisch verwendet. Zum Vergleich wurden aequimolare Lösungen von $Ca(SCN)_2$, $Sr(SCN)_2$ und Coffein untersucht. Außerdem gelangten frisch bereitete Lösungen von Mischungen aus $Ca(SCN)_2$ und Coffein bzw. $Sr(SCN)_2$ und Coffein zur Anwendung.

2. Bestimmung der Erstarrungszeit von Gelatinelösungen.

Am besten geeignet erwies sich eine azetat-gepufferte 5%ige Gelatinelösung. In eine Reihe numerierter Reagenzröhrchen von gleicher lichter Weite und Wandstärke wurden 5 ccm 10%ige, durch gelindes Erwärmen verflüssigte Gelatinelösung einpipettiert. Dazu wurden je 5 ccm der zu untersuchenden Lösung in absteigender Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor 2 zugesetzt und gut durchgemischt. Die Röhrchen wurden darauf in einem

Wasserbad von 40° C langsam erwärmt. Nach Verflüssigung des Inhaltes wurden die Röhrchen zwecks spontaner Abkühlung aus dem Wasserbade herausgenommen. Für gleichmäßige Abkühlung bei Zimmertemperatur wurde Sorge getragen. Als Erstarrungszeit wurde der Moment vermerkt, in dem eine aus bestimmter und konstanter Höhe abgeworfene Glasperle von 3 mm Durchmesser auf der Oberfläche der Gelatinesäule liegen blieb. Die Glasperlenprobe wurde von 5 zu 5 Minuten vorgenommen. Bei exakter Technik waren die Werte konstant.

3. Bestimmung des Quellungsvermögens von Gelatine.

a) Gewichtsbestimmung von Gelatinestreifen.

Aus einer durch Ausgießen einer Petrischale mit 20 % Gelatinelösung gewonnenen 0,5 cm dicken Gelatineschicht wurden kleine, möglichst gleichmäßige Streifen von 140—160 mg Gewicht geschnitten. Die vorher mittels Torsionswaage genau gewogenen Gelatinestreifchen wurden in die zu untersuchenden Lösungen eingelegt und alle 10 Minuten nach Abtupfen mit Filtrierpapier gewogen.

b) Längenbestimmung von Gelatinestreifen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Längenzunahme getrockneter Gelatinestreifen als Maß der Quellung benutzt. Aus einem gleichmäßigen, etwa 0,5 mm dicken Gelatineblatt wurden nach kurzer Vorbehandlung mit Wasserdampf — zur Verhinderung von Einrissen beim Schneiden — 0,5 cm breite Streifen geschnitten. Nach gleichmäßigem Trocknen wurden die Streifen an geschlitzten Korkstopfen befestigt und in gleich weite und gleich lange Reagenzgläser getaucht, die mit den betr. Lösungen gefüllt waren. In Abständen von 15 Minuten wurde die Längenzunahme durch Messung bestimmt.

4. Bestimmung des Fällungsoptimums von Kasein bei variiertem ph.

Die Feststellung des Fällungsoptimums geschah in der von Michaelis [5]) angegebenen Versuchsanordnung. Bestimmt wurde

[5]) L. Michaelis, Praktikum d. physik. Chemie, J. Springer, Berlin 1922.

die Verschiebung des Fällungsoptimums bei Zusatz der Doppelsalze, Mischungen und Einzelkomponenten.

5. Bestimmung der Hitzegerinnung von Serum.

Zu je 5 ccm in gleich große Reagenzgläser abgefülltes Hundeserum wurden 5 ccm der zu untersuchenden Lösungen zugesetzt und gut durchgemischt. Sämtliche Röhrchen wurden zunächst in einem Wasserbad 5 Minute auf 65° C erwärmt und abgelesen. Darauf wurden die Röhrchen 5 Minuten einer Wasserbadtemperatur von 90° C ausgesetzt und wiederum abgelesen.

C. Experimenteller Teil.

1. Einfluß auf die Erstarrungszeit von Gelatinelösungen.

Neuberg [6]) hat gezeigt, daß die Erstarrungszeit von Gelatine durch sog. hydrotrope Stoffe verzögert wird. Zu diesen Substanzen gehören Natriumsalicylat, Natriumbenzoat und zahlreiche andere Alkalisalze von organischen Säuren, die auch die Löslichkeit des Coffeins fördern. Auch Rhodanide und Jodide, die beide [7]) die Coffeinlöslichkeit begünstigen, gehören hierher. Diese Eigenschaft kommt nur den ionisierten Salzen zu und kann deshalb als Kriterium dienen, ob in den Komplexen Coffein-$Ca(SCN)_2$ und Coffein-$Sr(SCN)_2$ die Rhodanidkomponente ganz oder teilweise in irgendeiner Weise an das Coffein gebunden ist.

Reine Lösungen von Coffein in Aq. dest. beeinflussen von 0,05 molaren Konzentrationen abwärts den Eintritt der Gelatineerstarrung nicht. Dagegen wird diese durch wäßrige Lösungen von $Ca(SCN)_2$ und $Sr(SCN)_2$ sehr stark verzögert. Aequimolare Lösungen von Coffein-$Sr(SCN)_2$ und Coffein-$Ca(SCN)_2$ waren ebenso stark wirksam wie die reinen Rhodanide. Zwischen den Komplexen und Mischungen der Einzelkomponenten war kein Wirkungsunterschied festzustellen. Die Verzögerung der Gelatineerstarrung trat in allen Versuchen erst bei relativ hohen Konzen-

---

[6]) C. Neuberg, Bioch. Z. 1916, Bd. 76, S. 107.

[7]) K. Zipf, Arch. für exp. Pathol. u. Pharm. 1929, Bd. 140, S. 56.

trationen auf. Die wirksame Grenzkonzentration lag zwischen $\frac{m}{160}$ und $\frac{m}{320}$

Aus den Versuchen muß geschlossen werden, daß die Rhodanidwirkung im Komplex Coffein-$Ca(SCN)_2$ und Coffein-$Sr(SCN)_2$ erhalten geblieben ist.

Tabelle 1.

Wirkung auf die Gelatineerstarrung.

von	Verzögerung der Erstarrungszeit in Minuten bei Zusatz in der Konzentration									
	m/10	m/20	m/40	m/80	m/160	m/320	m/640	m/1280	m/2560	m/5120
Coffein	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$Sr(SCN)_2$	60	25	20	5	5	0	0	0	0	0
$Sr(SCN)_2$ — Coffein-Komplex	60	25	20	5	5	0	0	0	0	0
$Sr(SCN)_2$ — Coffein-Gemisch	60	25	20	5	5	0	0	0	0	0
$Ca(SCN)_2$	60	25	10	5	5	0	0	0	0	0
$Ca(SCN)_2$ — Coffein-Komplex	60	25	10	5	5	0	0	0	0	0
$Ca(SCN)_2$ — Coffein-Gemisch	60	25	10	5	5	0	0	0	0	0

2. Einfluß auf die Gelatinequellung.

Die Quellung der Gelatine in wäßriger Lösung wird durch Zusatz von Coffein, $Ca(SCN)_2$ oder $Sr(SCN)_2$ beschleunigt. Die komplexen Verbindungen Coffein-$Ca(SCN)_2$ und Coffein-$Sr(SCN)_2$ wirken ebenfalls stärker quellend als das Lösungsmittel. Gegenüber den Lösungen der Einzelkomponenten ist das Quelungsvermögen erhöht. Bei den aequimolaren Gemischen von Coffein und

$Ca(SCN)_2$ bezw. $Sr(SCN)_2$ ist die Quellungsförderung zwar ebenfalls stärker als bei den Lösungen der Einzelkomponenten, was schon durch reine Addition zu erwarten ist. Während Coffein-$Sr(SCN)_2$-Gemisch und Komplex gleich stark wirksam sind, ist die Quellungsförderung des Coffein-$Ca(SCN)_2$-Gemisches stärker als bei der komplexen Verbindung. Im letzteren Falle ist demnach durch Komplexbildung eine teilweise Aufhebung der quellungsfördernden Eigenschaften der Einzelkomponenten eingetreten. Das weist darauf hin, daß, ganz allgemein gesprochen, eine partielle Entionisierung des $Ca(SCN)_2$ eingetreten ist.

Tabelle 2.

Wirkung auf die Gelatine-Quellung.

Gewichtszunahme in Prozent bei Zusatz von	15	nach 30 Minuten	50
Aq. dest.	22	33	48
$\frac{m}{20}$ Coffein	25	39	55
$\frac{m}{10}$ $Ca(SCN)_2$	29	47	68
$\frac{m}{10}$ $Sr(SCN)_2$	32	50	70
$\frac{m}{10}$ Coffein — $Ca(SCN)_2$ Komplex	33	56	76
$\frac{m}{10}$ Coffein — $Ca(SCN)_2$ Gemisch	36	60	79
$\frac{m}{10}$ Coffein — $Sr(SCN)_2$ Komplex	38	54	78
$\frac{m}{10}$ Coffein — $Sr(SCN)_2$ Gemisch	37	56	77

Beeinflussung des Flockungsoptimums von Gelatine bei variiertem ph.

Das Flockungsoptimum einer Caseinlösung liegt, nach der Anordnung von Michaelis [8]) bestimmt, bei ph 4,7. Die Wieder-

[8]) L. Michaelis, Praktikum d. phys. Chemie, J. Springer, Berlin 1922.

holung dieser Bestimmung ergab denselben Wert. Durch Zusatz von NaSCN wird das Flockungsoptimum nach der sauren Seite verschoben. Die von uns untersuchten Erdalkalirhodanide zeigen eine ähnliche Wirkung. In $\frac{m}{20}$ Lösungen wird das Optimum der Caseinflockung für $Ca(SCN)_2$ bei ph 4.5, für $Sr(SCN)_2$ bei ph 4.5 gefunden. Cofein verschiebt in derselben molaren Konzentration das Flockungsoptimum praktisch überhaupt nicht.

Die komplexen Verbindungen Coffein-$Ca(SCN)_2$ und Coffein-$Sr(SCN)_2$ wirken, in $\frac{m}{20}$ Lösung angewandt, ebenso stark verschiebend wie die aequimolaren Lösungen der Erdalkalirhodanide allein. Zwischen aequimolaren Lösungen der komplexen Verbindungen und einfachen Mischungen der Komponenten ist ebenfalls kein Wirkungsunterschied festzustellen.

Bei Verwendung von $\frac{m}{10}$ Lösungen sind die Befunde gleichlaufend. Die Verschiebung des Flockungsoptimums nach der sauren Seite ist nur etwas stärker. Für $Ca(SCN)_2$ und Coffein-$Ca(SCN)_2$ liegt nun das Flockungsoptimum bei ph 4.4, während für $Sr(SCN)_2$ und Coffein-$Sr(SCN)_2$ das Optimum nach 4.3 verschoben ist. Lösungen der komplexen Verbindungen und der einfachen Mischungen unterscheiden sich wiederum nicht in ihrer Wirkung. (Siehe Tabelle III Seite 13.)

Einfluß auf die Hitzegerinnung von Hundeserum.

Nach Pauli und Handovsky[9]) hebt Kaliumrhodanid die Hitzekoagulation von Proteinen auf. Die Erdalkalirhodanide bewirken im Gegensatz dazu eine verstärkte Fällung, wobei $Ca(SCN)_2$ stärker fällend wirkt als $Sr(SCN)_2$. Coffein verändert in $\frac{m}{20}$ Lösung die Hitzekoagulation praktisch nicht. Die Hitzekoagulation des Hundeserums war in der oben beschriebenen Anordnung nach Zusatz von Coffein $Sr(SCN)_2$ und $Ca(SCN)_2$ praktisch dieselbe wie bei Verwendung der Erdalkalirhodanide allein. Auch zwischen

[9]) W. Pauli u. H. Handovsky: Beiträge z. chem. Physiol u. Pathol. 1908, Bd. 11, S. 415.

den Lösungen der komplexen Verbindungen und der Mischung der Einzelkomponenten bestand kein Wirkungsunterschied.

Tabelle 3.

Das Fällungsoptimum des Kaseins liegt nach Zusatz von	bei ph.
Aq. dest.	4.7
$\frac{m}{20}$ Coffein	4.7
$\frac{m}{20}$ $Ca(SCN)_2$	4.5
$\frac{m}{10}$ $Ca(SCN)_2$	4.4
$\frac{m}{20}$ $Sr(SCN)_2$	4.5
$\frac{m}{10}$ $Sr(SCN)_2$	4.3
$\frac{m}{20}$ Coffein – $Ca(SCN)_2$ = Komplex	4.5
$\frac{m}{20}$ Coffein – $Ca(SCN)_2$ = Gemisch	4.5
$\frac{m}{10}$ Coffein – $Ca(SCN)_2$ = Komplex	4.4
$\frac{m}{10}$ Coffein – $Ca(SCN)_2$ = Gemisch	4.4
$\frac{m}{20}$ Coffein – $Sr(SCN)_2$ = Komplex	4.5
$\frac{m}{20}$ Coffein – $Sr(SCN)_2$ = Gemisch	4.5
$\frac{m}{10}$ Coffein – $Sr(SCN)_2$ = Komplex	4.3
$\frac{m}{10}$ Coffein – $Sr(SCN)_2$ = Gemisch	4.3

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind nach jeder Richtung eindeutig. Der Erstarrungspunkt von Gelatinelösungen, das Flockungsoptimum des Caseins bei variiertem ph, die Gelatinequellung und die Hitzekoagulation des Hundeserums werden von den komplexen Verbindungen, den einfachen Mischungen und den reinen Erdalkalirhodaniden in gleicher Richtung und praktisch gleich stark beeinflußt. Nur $Ca(SCN)_2$-Coffein-Gemisch und $Ca(SCN)_2$-Coffein-Komplex zeigen einen geringen Wirkungsunterschied bei der Gelatinequellung.

Hält man an der Annahme komplexer Verbindungen zwischen Coffein und Erdalkalirhodaniden fest, so sind die Erscheinungen bei den verwendeten Konzentrationen nur durch eine praktisch vollkommene Dissoziation der Komponenten in wäßriger Lösung zu erklären. Diese Beobachtungen gewinnen eine besondere Bedeutung im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen von Zipf [10]).

Der therapeutische Fortschritt in der Anwendung von komplexen Verbindungen wird durch die Ergebnisse nicht wesentlich berührt. Dieser ist zu suchen in der erhöhten Löslichkeit, mehr oder minder reizlosen Injektionsmöglichkeit und der leichteren parenteralen Resorption. Dagegen ist nach den Versuchen für die nach der Resorption im Organismus vorkommenden Konzentrationen eine Wirkung des ganzen ungespaltenen Komplexes und die Möglichkeit einer andersartigen Verteilung nicht anzunehmen. Letztere käme nur in Frage bei intravenöser Injektion höherprozentiger Lösungen der komplexen Verbindungen.

---

[10]) K. Zipf, Arch. für exp. Pathol. und Pharm. 1929, Bd. 140, S. 56.

Lebenslauf.

Am 24. Juni 1904 wurde ich, Johannes Wessling, als Sohn des verstorbenen Landwirtes Heinrich Wessling und seiner Ehefrau Katharina Wessling geb. Richmering zu Graes, Kreis Ahaus i. W. geboren.

Nach Besuch der Rektoratschule zu Ahaus und der hum. Gymnasien zu Münster und Coesfeld verließ ich mit der Reife für Obersekunda die Schule. Nach einer praktischen Tätigkeit von 4 Jahren ging ich nach privater Vorbereitung zur Schule zurück und bestand nach einjährigem Verweilen am Gymnasium zu Coesfeld dortselbst die Reifeprüfung Ostern 1928. Dann widmete ich mich dem Studium der Medizin an den Universitäten zu Münster, München, Wien, Innsbruck, der med. Akademie zu Düsseldorf und bestand im Juli 1930 das Med. Vorexamen zu Münster und schloß im Januar 1934 mit dem Staats- und Doktorexamen ebendort das Studium ab.